Aus der Allg. Poliklinik in Basel.
(Direktor: Prof. Dr. Egger.)

Beitrag zur Kenntnis der Leberfunktionen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Emanuel Wehrle
prakt. Arzt aus Basel
z. Zt. Bezirksarzt der Allg. Poliklinik.

Verlagsbuchhandlung von Julius Springer in Berlin.
1911.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
Referent: Herr Professor Dr. Egger.

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

Im Jahre 1857 entdeckte Cl. Bernard[1]) das Glykogen und bezeichnete als seine Hauptbildungsstätte die Leber. Er stellte fest, daß das Rohmaterial in der Hauptsache aus den Kohlehydraten besteht, die vom Darm her durch die Pfortader der Leber zugeführt werden; er beobachtete die bei Hunden mit Pfortaderverschluß auftretende alimentäre Glucosurie und untersuchte das Verhalten des in die Lebergefäße injizierten Zuckers[2]). Das Glykogenbildungsvermögen der Leberzelle ist seither Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, und auch für die Klinik lag es nahe, funktionelle Prüfungsmethoden daraus abzuleiten. Von Colrat[3]) und anderen sind wiederholt klinische Beobachtungen über die alimentäre Glucosurie unter physiologischen und pathologischen Zuständen der Leber mitgeteilt worden. Zu einem einwandfreien Resultat ist man indes nicht gekommen; die später mitzuteilende neuere Literatur ergibt durch ihre manchmal direkt entgegengesetzten Schlußfolgerungen, wie unsicher unsere Kenntnisse hierüber noch sind.

Seit Cl. Bernard hat sich das Bild der Lebertätigkeit gewaltig kompliziert; sie ist „der schwierigste und verwickeltste Gegenstand der ganzen physiologischen Chemie“[4]) geworden. Es sei nur daran erinnert, eine wie große Rolle die Leber bei der Verarbeitung der Abbauprodukte des Eiweißes spielt, be-

---

[1]) Cl. Bernard, Gaz. méd. de Paris 1857, Nr. 13; Compt. rend. 44, 578, 1857.

[2]) Cl. Bernard, Leçons sur le diabète, Paris 1877, S. 268ff.

[3]) Colrat und Conturiers, Dissertation, Paris 1875. (Zitiert nach de Filippi, Zeitschr. f. Biol. 49, 514ff., 1907.)

[4]) Bunge, Physiologie des Menschen 2, 437, 1901.

sonders in der Harnstoffsynthese. Namentlich beweisen neuere Arbeiten von Neubauer[1]) und seinen Mitarbeitern[2]), wie mannigfaltig die chemischen Prozesse sind, denen die Eiweißspaltprodukte durch die Leberzelle unterzogen werden. Möglicherweise findet die Glykogensynthese aus den Eiweißabkömmlingen und Leimstoffen ebenfalls in der Leber statt.

Es fehlt nicht an Arbeiten, die auf Grund dieser verschiedenen Eigenschaften weitere Prüfungsmethoden der Leberfunktionen zu konstruieren versuchten. Allein auch hier sind die Resultate keineswegs einstimmig. Und doch wären zuverlässige Methoden für Pathologie und Therapie der Leberkrankheiten von größter Bedeutung.

I.

Die meisten Untersuchungen über alimentäre Glykosurie wurden nach Angaben von Strauß[3]) ausgeführt. Sachs[4]), ein Schüler von Strauß, hatte die Toleranz für verschiedene Zuckerarten bei Fröschen vor und nach der Leberexstirpation bestimmt. Es ergab sich, daß Traubenzucker, Galaktose und Arabinose durch die Operation keine Herabsetzung ihrer Assimilationsgrenze erfuhren. Die Toleranz für Lävulose war hingegen geschädigt. Sachs schließt aus diesen experimentellen Untersuchungen, daß entleberte Frösche wohl aus Dextrose, nicht aber aus Lävulose Glykogen zu bilden vermögen. Beim leberkranken Menschen erhielt Sachs nach Verabreichung von 100 g Lävulose häufig alimentäre Lävulosurie.

Von diesen Untersuchungen ausgehend, hat nun Strauß[3]) seine Studien bei Leberkranken gemacht. Unter 29 Leberkranken trat bei 26, d. h. ca. 90% auf Einnahme von 100 g Lävulose (bei nüchternem Magen) alimentäre Lävulosurie auf. Unter 58 Nicht-Leberkranken konnte nur bei 6 — also ca. 10% — Lävulose im Harne nachgewiesen werden. Alimentäre Dextrosurie trat unter 20 Versuchen an Leberkranken nur 1 mal auf. Die

---

[1]) Neubauer und Groß, Zeitschr. f. physiol. Chem. 67, 219, 1910.

[2]) Neubauer und Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 67, 230, 1910.

[3]) Strauß, Zur Funktionsstörung der Leber. Deutsche med. Wochenschr. 1901, 757 bis 760; 786 bis 787.

[4]) Sachs, Über die Bedeutung der Leber für die Verwertung der verschiedenen Zuckerarten im Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. 38, 1899.

Angaben von Strauß wurden oft kontrolliert und im großen und ganzen bestätigt. Bruining[1]) berichtet über eine weitere Versuchsreihe von 12 Fällen. In 10 davon (alles Cirrhosen) war die Assimilationsfähigkeit für Lävulose herabgesetzt, in den übrigen 2 Fällen nicht. Bei 15 Dextroseversuchen war das Ergebnis 13mal negativ; nach Saccharosezufuhr trat in 13 von 15 Fällen Dextrosurie auf. Also ebenfalls eine Bestätigung der Intoleranz gewisser Leberkranken gegenüber der Lävulose, wie sie Strauß beobachtete. Mit einer etwas geringeren Menge (nämlich 60 g Lävulose in 200 g Wasser nüchtern genommen) hat Raspide[2]) bei Leberkrankheiten in 92% der Fälle Ernährungslävulosurie festgestellt. Hohlweg[3]) gibt eine Zusammenstellung der Ergebnisse, die von 9 Autoren erhalten worden sind[4]); er findet nur bei Landsberg[5]) abweichende Angaben. Letzterer behauptet nämlich, die alimentäre Lävulosurie nur bei 43% seiner Leberkranken gesehen zu haben. Hohlwegs eigene klinische Beobachtungen ergeben folgendes: In 12 Fällen von Choledochusverschluß durch Steine trat jedesmal Lävulosurie auf, meist schon nach Zufuhr von weniger als 100 g; ebenso bei 2 Fällen von Lebercirrhose. Andererseits sah er in 1 Fall von katarrhalischem Icterus, in 3 Fällen von Cysticussteinen, 5 Fällen von Leukämie und Leberschwellungen nicht sichergestellter Ätiologie, in 8 Fällen von primären und metastatischen, zum Teil sehr großen Tumoren keine sicher nachzuweisende Herabsetzung der Toleranz. Auf den ersten Blick scheint aus allen diesen Untersuchungen hervorzugehen, daß alimentäre Lävulosurie vorwiegend dann auftritt, wenn ein wesentlicher Verlust an funktionstüchtigem Lebergewebe stattgefunden hat (z. B. bei der Cirrhose); ist dies nicht der Fall (z. B. bei Tumoren, Stauungsleber od. dgl.), so tritt auch keine Lävulosurie ein. Auffallend ist vielleicht, daß es auch bei katarrhalischem

---

[1]) Bruining, Über alimentäre Glykosurie und Lävulosurie bei Leberkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1902, 587.

[2]) Raspide, Über den klinischen Wert der Ernährungslävulosurie bei Leberkrankheiten. Thèse de Toulouse 1903.

[3]) Hohlweg, Zur funktionellen Leberdiagnostik. Arch. f. klin. Med. 97, 443, 1909.

[4]) Unter 82 Fällen von Lebercirrhosen 73mal Lävulosurie.

[5]) Landsberg, Deutsche med. Wochenschr. 1903, 563.

Icterus und bei Gallenstauung durch Choledochussteine nicht selten zu Ernährungslävulosurie kommt.

Gegen die von diesen Autoren aufgestellten Schlußfolgerungen spricht der Umstand, daß schon beim normalen Menschen die Toleranzgrenze für verschiedene Zuckerarten keineswegs eine konstante ist. Nach Johannson, Billström und Heijl[1]) tritt schon nach Dosen von 100 g Lävulose Zucker im Harne auf. Johannson[2]) gibt auf Grund zahlreicher eigener Versuche folgende Übersicht über die Lage der Assimilationsgrenze bei Gesunden:

Dose	Beobachtete Personen	Zucker im Harn bei
Dextrose: 50 g	10	0
„ 75 g	7	1 (nur Spur)
„ 100 g	4	2 (in 1 Falle nur Spur)
„ 150 g	3	1
„ 200 g	1	1
Lävulose: 50 g	9	0
„ 75 g	6	1 (nur Spur)
„ 100 g	3	1
„ 150 g	2	2
Galaktose: 50 g	1	1
„ 75 g	1	1

De Rossi[3]) setzt sie auf ca. 140 g. Für andere Zuckerarten sind die angegebenen Grenzen noch viel mehr schwankend.

Neben den oben erwähnten klinischen Beobachtungen ist zur Erklärung der Lävulose-Toleranzverminderung bei Leberkrankheiten und besonders bei Gallenstauung auch der Tierversuch herangezogen worden. Hohlweg[4]) experimentierte mit Kaninchen, bei denen er die Toleranz für Lävulose sowie den Glykogengehalt der Leber vor und nach Unterbindung des Ductus choledochus, sowie vor und nach Verabreichung bekannter Lebergifte untersuchte. Durch Unterbindung des ductus choledochus wollte der Autor „größere Zellkomplexe der

[1]) Johannson, Billström und Heijl, Die Kohlensäureabgabe bei Zufuhr verschiedener Zuckerarten. Skand. Arch. f. Physiol. 16, 263, 1904.

[2]) Johannson, Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel. Skand. Arch. f. Physiol. 20, 1, 1908.

[3]) De Rossi, zitiert nach Filippi, l. c.

[4]) Hohlweg, l. c.

Leber zum Untergang bringen und so die Gesamtmenge funktionstüchtigen Leberparenchyms verkleinern". 2 bis 3 kg schwere Kaninchen vertrugen 20 bis 25 g Lävulose ohne Ausscheidung im Harn. Nach der Operation sank die Toleranz auf rund 10 g. Genaue Angaben über die Menge des ausgeschiedenen Zuckers bei den operierten Tieren fehlen. Wiederholte subcutane Injektionen einer Lösung von Chloroform in Paraffinöl erzeugten in einigen Versuchen schwere Leberschädigungen, ohne Ikterus, jedoch mit reichlicher Gallenfarbstoffausscheidung. In zwei Fällen mit derartigen Schädigungen waren sowohl Toleranz für Lävulose als Glykogengehalt der Leber vermindert. In einem dritten Fall, wo die Chloroform-Paraffininjektion keinerlei Veränderung der Leber verursacht hatte, war auch keine Toleranzherabsetzung nachweisbar. Hohlberg[1]) glaubt, daß es sich hier um mangelhaftes Glykogenbildungsvermögen als Ausdruck der Zellschädigung handelt.

Über Bestimmung der Toleranzgrenze bei Tieren mit ausgeschaltetem Leberkreislauf, resp. nach totaler Leberexstirpation finden sich in der Literatur wenige Angaben. Filippi[2]) (Versuche an Hunden mit Eckscher Fistel) gelangte zu folgenden Resultaten. Die operierten Tiere weisen eine unbegrenzte Toleranz der Stärke gegenüber auf; für Saccharose, Dextrose und Lactose ist die Grenze etwas herabgesetzt. Nach Filippi ist aber der Unterschied rein quantitativ, „als handle es sich nur um eine einfache Übertreibung des natürlichen Zustandes. Die Intoleranz operierter Hunde bekundet sich hauptsächlich dadurch, daß die zur Glykosurie überhaupt notwendige Dose bei ihnen geringer ist, als bei Normalen. Aber auch sie halten — wie normale Hunde — um so höhere Mengen von Zucker zurück, je größer die eingeführten Dosen sind" (S. 556). Aus der Tabelle für Glykoseversuche[3]) (S. 532) kann man nur eine minimale Herabsetzung der Toleranz herauslesen. Z. B. verursachen beim normalen Tier 125 g Glykose Spuren von Zucker im Harn. Beim operierten Tier wurde nach 100 g Zufuhr in 3 Fällen überhaupt kein Zucker ausgeschieden, in 5 Fällen Mengen, die 1,2 g nie überstiegen. Bei Saccharosezufuhr von

[1]) Hohlweg, l. c.
[2]) Filippi, l. c.
[3]) Filippi, l. c.

40 g zeigten sich bei normalen Tieren Spuren von Zucker im Harn; operierte schieden bei 10 g Zufuhr 0, bei 20 g 0,2 bis 0,6 g wieder aus. Nach der Operation erschienen auf Verfütterung von 10 g Lactose Spuren — 1,4 g im Harn[1]) wieder, während vor der Operation 10 bis 15 g gut ertragen wurden. Die Toleranzgrenze für Lävulose wurde für Normaltiere zwischen 10 und 15 g gefunden; beim operierten Tier ergab eine Aufnahme von 10 bis 12 g 1 mal gar keinen Zucker im Harn, 2 mal Spuren, 1 mal 0,9 g. Ein Tier schied nach Zufuhr von 8,2 g ca. 1,2 g Zucker wieder aus.

Ein Vergleich der Beobachtungen in der ersten Zeit nach der Operation und in den später vorgenommenen Versuchen ergibt keine Differenz der Zahlen. Es scheint also, daß die Operation eine gewisse dauernde, sich gleichbleibende Schädigung verursachte.

Es sei noch erwähnt, daß nach Zufuhr von 50 g Lävulose (beim operierten Tier) eine Ausscheidung von 8 bis 7 g stattfand, während die Einnahme von 50 g (resp. 100 g) Saccharose nur eine solche von 2 bis 2,5 g (resp. 2,7 bis 3,7 g) hervorrief. Also eine bedeutende Glykosurie tritt nur bei der Lävulose ein, und zwar bei Dosen, die die Toleranzgrenze bei weitem überschreiten.

Minkowski[2]) gelangte bei seinen Untersuchungen an Gänsen zu ähnlichen Resultaten. Eine Gans von 2,5 kg Körpergewicht schied nach Aufnahme von 25 g Dextrose und 25 g Stärke 0,5 g Dextrose im Harn aus. Eine zweite Gans schied nach Zufuhr von 50 g Zucker und 25 g Stärke nur 4,2 g Dextrose aus.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß die Verarbeitung der in Wasser löslichen Zuckerarten, sowie der Stärke nicht ausschließlich durch die Leber zustande kommt; die durch den Darmtraktus in den Organismus gelangenden Kohlehydrate brauchen nicht unbedingt auf dem Wege des Portalkreislaufes die Leber zu passieren, um verwertet zu werden. Ob prinzipielle Unterschiede zwischen den verschiedenen Kohlehydraten bestehen, geht aus der Literatur nicht hervor. Alle diese

[1]) Die Lactose nach Fehling titriert und als Glykose berechnet.

[2]) Minkowski, Über den Einfluß der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 21, 41, 1886.

Untersuchungen über alimentäre Glykosurie, resp. Lävulosurie ergeben keinen Aufschluß über die Art und Weise, wie die verschiedenen Zuckerarten nach Ausschaltung des Leberkreislaufs vom Körper assimiliert werden. Jedoch wiedersprechen dieselben der noch herrschenden Ansicht, daß die Leber das Regulationsorgan für den gesamten Kohlehydratumsatz im tierischen Organismus ist (Abderhalden[1]). Der Körper vermag, wie es scheint, ohne Beteiligung des Leberkreislaufs in kurzer Zeit immerhin große Mengen von Zucker zu verarbeiten.

In einer weiteren Arbeit neigt Filippi[2]) zu der Ansicht, daß bei Leberausschaltung sämtlicher nicht ausgeschiedener Zucker schnell von allen Geweben dem Blute entzogen wird. Den Geweben selbst schreibt er eine amylogenetische Fähigkeit zu. Aber nicht die ganze assimilierte Zuckermenge wird als Glykogen im Körper wiedergefunden; ob der Rest direkt verbrannt wird oder als Fett abgelagert, bleibt dahingestellt. Für die letztere Annahme sprechen neuere Versuche von Scaffidi[3]). Seine Versuchsobjekte waren Enten, denen er durch Unterbindung der Vena portar. den Leberkreislauf ausgeschaltet hatte. Die so operierten Tiere zeigten im Respirationsstoffwechsel folgende Veränderungen: Zunahme des verbrauchten O_2, Zunahme der ausgeschiedenen CO_2, aber auch Erhöhung des respiratorischen Quotienten. Letztere Erscheinung ist allerdings nicht überall sehr ausgesprochen; jedoch konnte er Differenzen im respiratorischen Quotienten vor und nach der Operation von 0,8 bis 1,1 nachweisen, Diese Erscheinungen im Gaswechsel lassen sich am ehesten durch vermehrte Verbrennung der Kohlehydrate, resp. bei Steigerung des respiratorischen Quotienten über die Einheit durch Fettbildung aus Zucker erklären. Man denke nur an die bekannten Versuche von Bleibtreu[4]), der bei Mästung von Gänsen Respirationsquotienten von 1,2 erreichte.

---

[1]) Abderhalden, Lehrb. d. phys. Chem. II. Aufl. 1909, S. 94ff.

[2]) Filippi, Der Kohlehydratstoffwechsel bei den mit Eckscher Fistel nach Pawlowscher Methode operierten Hunden. Zeitschr. f. Biol. 50, 38ff., 1908.

[3]) Scaffidi, Über Veränderung des Gasstoffwechsels nach Ausschaltung des Leberkreislaufes. Biochem. Zeitschr. 14, 156, 1908.

[4]) Bleibtreu, Fettmast und respiratorischer Quotient. Arch. f. d. ges. Physiol. 85, 345, 1901.

Kürzlich wurden von Porges[1]) Respirationsversuche an Kaninchen mit ausgeschalteter Aorta abdominalis ausgeführt. Auch er fand beträchtliche Erhöhung des respiratorischen Quotienten. Die Tiere wurden in Urethannarkose operiert; die ganze Versuchsdauer betrug 1 bis 4 Stunden; die meisten Tiere lebten jedoch nicht so lange. Ob bei einer derart eingreifenden Versuchstechnik die nachträglich auftretenden Veränderungen auf die Leberfunktionen bezogen werden dürfen, wie es Porges selbst tut, ist sehr fraglich. Abgesehen davon, daß noch ebenso wichtige Organe (Darm, Nieren, Pankreas usw.) dadurch ausgeschaltet werden, erscheint es uns nicht zweckmäßig, bei der Erläuterung präziser, den lebenden Organismus betreffenden, Stoffwechselfragen Resultate zu verwenden, die an mehr oder weniger sterbenden Tieren gewonnen worden sind.

Bezüglich des Vorkommens von Aminosäuren im normalen Harn stimmen die verschiedenen Angaben nicht vollkommen überein, zum Teil wohl infolge der verschiedenen Methodik. Immerhin scheint es sicher zu sein, daß Aminosäuren in nennenswerten Mengen in normalem Harn nicht vorhanden sind. Glykokoll einzig ist ziemlich regelmäßig nachgewiesen worden[2]) [3]). Über das Verhalten der Leber gegenüber Glykokollzufuhr berichtet Jastrowitz[4]). Er gab innerlich 20 g Glykokoll und beobachtete Zunahme des Harnamino-N bei leberkranken Menschen. Er schließt daraus auf eine Funktionsstörung der Leber mit teilweisem Ausfall der Harnstoffsynthese. Einige kürzlich erschienene Arbeiten sollen später berücksichtigt werden.

II.

Der Gegenstand der nachfolgenden experimentellen Studien war namentlich das eigentümliche Verhalten der Leber gegenüber der Lävulose. Die meisten der angeführten Autoren sind

[1]) Porges, Über den respiratorischen Quotienten nach Ausschaltung der Abdominalorgane. Biochem. Zeitschr. 27, 131, 1910.

[2]) Ignatowsky, Über das Vorkommen der Aminosäuren im Harn, vorzugsweise bei Gicht. Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 371, 1904.

[3]) Abderhalden und Schittenhelm, Über den Gehalt des normalen Menschenharns an Aminosäuren. Zeitschr. f. physiol. Chem. 47, 339, 1906.

[4]) Jastrowitz, Versuche über Glykokollabbau bei Leberschädigungen. Arch. f. experim. Pathol. u. Parmakol. 59, 463, 1909.

der Ansicht, daß ein direkter Zusammenhang besteht zwischen der Verminderung der Toleranz gegenüber der Lävulose und der Verminderung des spezifischen Leberparenchyms. Einer bestimmten Insuffizienz der Leber muß also eine bestimmte Intoleranz entsprechen. Ist diese Voraussetzung richtig, so muß die Intoleranz dann am deutlichsten sein, wenn die ganze Leber ausgeschaltet ist.

Versuchsanordnung.

Als Versuchstiere scheinen Hunde wenig geeignet; nicht nur, weil für sie die Operation einen sehr schweren Eingriff bedeutet, dem sie oft erliegen, sondern weil, wie die Versuche von Filippi[1]) zeigen, schon der normale Hund eine auffallend geringe Toleranz für Lävulose aufweist. Die gleiche Angabe finden wir bei Schlesinger[2]) und bei Hohlweg[3]); letzterer teilt mit, daß er mehrfach bei Hunden von rund 10 kg Gewicht schon nach Verabreichung von 10 g Lävulose Zucker im Harn auftreten sah.

Das am besten geeignete Tier dürfte u. E. die Gans sein, obschon eine nicht unbedeutende Schwierigkeit in der Beurteilung der Resultate darin liegt, daß der Kohlehydratstoffwechsel der Säugetiere und der Vögel eben nicht der gleiche ist[4]). Bei den Vögeln bestehen, wie bekannt, im porto-renalen, sogenannten Jacobsonschen Blutkreislauf Eigentümlichkeiten[5]), die eine Unterbindung der Vena portar. gestatten, ohne daß dabei eine exzessive Blutstauung im Pfortadergebiet zu befürchten wäre, an der z. B. Säugetiere sonst gewöhnlich zugrunde gehen. Den anderen Vögeln gegenüber verdient die Gans den Vorzug, weil hier die Verhältnisse etwas größer gestaltet sind und dadurch die technische Schwierigkeit der Operation bedeutend vermindert wird. Auch die Form des Brustbeins ist für die Laparotomie günstiger als z. B. bei Hühnern.

Minkowski[6]) hat schon 1886 eine sehr zweckmäßige Operation angegeben, durch die der Leberkreislauf ausgeschaltet wird, ohne daß es nötig wäre, die Ecksche Fistel anzulegen oder die Leber total zu exstirpieren; sie besteht in der Unterbindung der Vena portar.

Unsere Operationstechnik war folgende: Unter aseptischen Kautelen wurde durch einen ausgiebigen Schnitt parallel und unterhalb des rechten vorderen Rippenbogens die Bauchhöhle eröffnet, die Vena portar. in der Tiefe aufgesucht und sorgfältig isoliert. Nach doppelter Unterbindung

---

[1]) Filippi, Zeitschr. f. Biol. 50, 38ff., 1908.
[2]) Wiener klin. Wochenschr. 1902, 768.
[3]) Hohlweg, Arch. f. klin. Med. 97, 443, 1909.
[4]) Thiel, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 23, 1887.
[5]) Anastomose mit den Nierengefäßen.
[6]) Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 21, 41, 1886.

wurde sie zwischen den Ligaturen durchtrennt. Die Leber zeigte schon kurze Zeit nach der Unterbindung eine eigentümlich fleckige Verfärbung.

Zur Narkose erhielten die Tiere 0,06 g Pantopon[1]) subcutan injiziert. Das Mittel hat sich sehr gut bewährt, indem eine weitere Narkotisierung mit Äther, Chloroform od. dgl. unnötig war. Die Tiere verhielten sich vollkommen ruhig; der Eingriff schien schmerzlos zu sein; es stellte sich auch keinerlei üble Nachwirkung ein. Gut operierte und zweckmäßig behandelte Gänse können monatelang die Operation überleben.

Während der Versuchsdauer befanden sich die Tiere in besonders konstruierten metallenen Kästen mit doppeltem Boden, um die gesamte Ausscheidung quantitativ auffangen zu können. Das normale Futter bestand aus 160 g Mais, 40 g Krüsch und beliebig viel Wasser. An den Versuchstagen erhielten die Tiere keine weitere Nahrung.

Die Ausscheidungen waren nach der Operation stets auffallend flüssig; auf ca. 1000 ccm fielen nach 12stündigem Stehenlassen im Maximum etwa 200 ccm auf feste Bestandteile. Nach gewissen Fütterungsversuchen, besonders nach Lävulose und Glykokoll, waren die festen Bestandteile noch bedeutend mehr vermindert.

Die Untersuchung des Harnes[2]) wurde an den Versuchstagen in zwei ungefähr 12 bis 15stündigen Perioden ausgeführt. Wenn die Alménsche Probe positiv ausfiel, wurde der Zuckergehalt nach Versetzung mit Bleiacetat durch Polarisation sofort bestimmt. In den Lävuloseversuchen wurde auch Titration nach Fehling ausgeführt. Ammoniak- und Aminosäurenbestimmung geschahen mittels der Formolmethode nach Angabe von Frey und Gigon[3]). Lävuloseausscheidungen wurden nach Seliwanoff kontrolliert. Der Gesamtstickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt (stets gut übereinstimmende Doppelbestimmungen). Für nicht sofort ausführbare Untersuchungen (z. B. Kjeldahl) wurden die Harne unter Toluol aufbewahrt.

Geprüft wurde das Verhalten folgender Substanzen: Lävulose, Dextrose, Maltose, Saccharose, Stärke, Glykokoll. Eine genau abgewogene Menge wurde jeweils in einem kleinen Quantum Wasser gelöst und quantitativ mit Schlundsonde eingeführt.

In den Fällen, wo Lävulose ausgeschieden worden ist, könnte man dieser Versuchsanordnung gegenüber den Einwand erheben, daß der Zucker, weil man die Unterbindung des Rectums unterlassen habe, gar nicht resorbiert, sondern vom Darme direkt ausgeschieden worden sei. Demgegenüber ist darauf hinzuweisen, daß von anderen verabreichten Zuckerarten,

---

[1]) Von Hoffmann-La Roche & Cie., Basel, gütigst zur Verfügung gestellt.

[2]) Der Kürze halber sei die Gesamtausscheidung als „Harn" bezeichnet.

[3]) Frey und Gigon, Bioch. Zeitschr. 1909.

Dextrose, Maltose usw., nie eine Spur in den Exkreten aufgetreten ist, daß sie somit wirklich resorbiert worden sind und die Ursache der Lävulosurie jenseits des Darmes gesucht werden muß. Durch die Unterlassung der Darmunterbindung war auch eine längere Lebensdauer nach der Operation ermöglicht.

Versuchsergebnisse.

Fütterung mit Kohlehydraten.

Versuchstier Nr.	Datum	Zuckerart		Harn					
				Menge ccm	Almén	Seliwanoff	Zuckergehalt pro die Drehung im 1,89-dm-Rohr	Lävulose %	Lävulose g
				A. Beim normalen Tier.					
3	16./17. XI.	Lävulose	40 g	1200	++	++	−1,82	1,03	12,36
3	18./19 XI.	„	20 g	600	+	+	−0,75	0,40	2,4
3	21./22. XI.	„	15 g	600	+ (Spur)	+	−0,42	0,23	1,3
3	23./24. XI.	„	13 g	500	—	—	—	—	—
3	26./27. XI.	Dextrose	40 g	550	—	—	—	—	—
				B. Nach Ausschaltung der Leber.					
2	7./8. IX.	Dextrose	40 g	700	—	—	—	—	—
2	6./7. X.	„	40 g	600	—	—	—	—	—
2	19./20. IX.	Maltose	40 g	950	+ (Spur)	—	—	—	—
2	2./3. X.	„	40 g	700	—	—	—	—	—
2	9./10. X.	Saccharose	40 g	850	—	—	—	—	—
2	13./14. IX.	Stärke	50 g	450	—	—	—	—	—
2	17./18. IX.	Lävulose	40 g	1050	++	++	−1,69	1,01	10,6
2	19./20. X.	„	20 g		—	—	—	—	—
2 2	13./14. X.	Lävulose Dextrose	je 20 g	750	+ (Spur)	+	−0,11	—	—
2	28./29. X.	Lävulose	40 g	850	++	++	−1,73	0,99	8,41

Die aus unseren Versuchen sich ergebenden Resultate zeigen zunächst im großen und ganzen eine gute Übereinstimmung mit den Angaben der zitierten Literatur. Filippi[1]) fand z. B. die Toleranzgrenze für Lävulose beim normalen Tier zwischen 10 und 15 g; in unseren Versuchen war sie bei 13 g (zwischen 13 und 14 g). Ebenso finden wir die Ausnahmestellung bestätigt, die die Lävulose den anderen Zuckerarten gegenüber einnimmt.

Ferner zeigt die Tabelle, daß durch die Ausschaltung der Leber keine Verminderung der Toleranz herbeigeführt worden ist, auch nicht gegenüber der Lävulose. Allerdings ist in

[1]) Filippi, l. c.

unseren Versuchen die innere Sekretion der Leber nicht ausgeschaltet gewesen. Es ist klar, daß dieselbe im allgemeinen Stoffwechsel eine große Rolle spielt; für die Beantwortung unserer Fragen kann sie jedoch vorläufig außer Betracht fallen.

Weiterhin ergeben die Versuche, daß, entgegen der üblichen Annahme[1]), mit Sicherheit die Leber nicht der ausschließliche Hauptsitz der Kohlehydratverwertung ist; sie zeigen deutlich, daß der Organismus auch ohne Mithilfe der Leberzellen sehr wohl imstande ist, in der gleichen Zeit gleiche Mengen von Kohlehydraten zu assimilieren. Es ist deshalb auch nicht anzunehmen, daß die bei Leberkranken konstatierte Toleranzverminderung gegenüber der Lävulose auf dem Mangel an normal funktionierendem Leberparenchym beruhe. Vielmehr scheint es plausibler, dieselbe auf Störungen allgemeiner Natur (allgemeine Intoxikation, Verminderung des Oxydationsvermögens in vielen Organen, Fieber od. dgl.) zurückzuführen, wie sie eben mit den betreffenden Leberkrankheiten verbunden sind. Zugunsten dieser Annahme sprechen auch die Beobachtungen Tallquists[2]). Mit der atrophischen Lebercirrhose ist nicht selten eine auffallende Stickstoffretention verbunden. Andererseits scheinen bei Cirrhosen wie bei anderen Leberstörungen relativ größere Mengen von Kohlehydraten in der Nahrung erforderlich, um eine regelrechte Fettverbrennung ohne Körpereiweißzerfall zu sichern. Tallquist erklärt diesen Umstand durch eine abnorme Verarmung des Körpers an Glykogen. Diese Ergebnisse dürften u. E. auf Veränderungen im Körper resp. im allgemeinen Stoffwechsel hindeuten, die nicht nur in der Leber lokalisiert sein können. Die Assimilationsfähigkeit für Traubenzucker ist durch mancherlei Umstände beeinflußbar; Muskelarbeit erhöht die Toleranz; Erwärmung der Außentemperatur bewirkt das gleiche.[3]) Diese Momente könnten möglicherweise auf die Toleranz gegenüber der Lävulose einwirken, ohne daß die Leber dabei einen Hauptanteil hätte.

Die neuen Untersuchungen von Schmidt[4]) scheinen diese Ansicht zu bestätigen. Er untersuchte die Lävulosetoleranz

---

[1]) Abderhalden, Lehrb. d. phys. Chemie, 2. Aufl., 1909.
[2]) Tallquist, Arch. f. Hyg. 65, 39, 1908.
[3]) Grober, Arch. f. klin. Med. 95, 137, 1909.
[4]) Wilh. Schmidt, Arch. f. klin. Med. 1910, 369.

bei den verschiedensten Infektionskrankheiten (Pneumonie, Scharlach, Erysipel, Diphtherie usw.) und fand eine Herabsetzung derselben, auch wenn anatomisch keinerlei Veränderung der Struktur der Leber nachgewiesen werden konnte. Die Verwendbarkeit dieses Symptoms in der Leberdiagnostik ist daher fraglich.

Vielleicht ist der Ausdruck „Toleranzgrenze" etwas zu ungenau. Derselbe ist vom Diabetes herübergenommen und wir sind dort gewohnt, diejenige Menge von eingeführtem Zucker als „toleriert" zu betrachten, über die hinaus jede weitere Zufuhr quantitativ wieder ausgeschieden wird. Dies ist nun in unseren Versuchen keineswegs der Fall, weder bei normalen, noch bei operierten Tieren. Gibt man z. B. einem Tier, dessen Toleranz-„Grenze" bei 13 g liegt (das also bei 13 g Lävulose auszuscheiden beginnt), 40 g Lävulose, so werden nicht 27 g ausgeschieden, sondern es werden von diesen „überschüssigen" 27 g noch weitere 10 bis 15 g verwertet. Die Toleranzgrenze ist daher eine sehr relative. Darin liegt ein wesentlicher Unterschied vom Diabetes, und es wäre vielleicht von Vorteil, diese verschiedenen Dinge auch mit verschiedenen Ausdrücken zu benennen.

Tabelle II.

NH_3- und Amino-N-Ausscheidung bei normalen Tieren.

Versuchstier Nr.	Datum	Futter	Harnmenge ccm	NH_3		Amino-N	
				mg pro die	mg-%	mg pro die	mg-%
3	13./14. XI.	normal[1])	900	61	6	113	12
1	19./20. VIII.	„	1100	—	—	107	9
3	28./29. XI.	„	500	180	36	66	13
2	18./19. VIII.	„	800	484	60	134	16
2	17./18. VIII.	Glykokoll 10 g	1100	441	40	61	5
3	14./15. XI.	„ 20 g	A 900	177	19	957	106
			B 900	36	4	113	12
3	16./17. XI.	Lävulose 40 g	A 1200	146	12	33	2
			B 300	46	15	29	9

Die Ammoniakausscheidung bei normalen Tieren zeigt große Schwankungen[2]). Eine merkliche Beeinflussung derselben durch

[1]) Siehe Versuchsanordnung.

[2]) Die Gesamt-N-Menge betrug z. B. beim normalen Tier 50,4 mg-%, 756 mg pro die (Versuchstier Nr. 2, 29./30. VIII.), also im Vergleich zum Säugetier eine auffallend geringe Zahl; schon Minkowski hat darauf hingewiesen.

Glykokoll oder Lävulose ist nicht nachweisbar. Deutlich ist dieselbe jedoch beim Amino-Stickstoff: nach Zufuhr von 20 g Glykokoll erhalten wir eine sichtliche Steigerung der Amino-N-Ausscheidung, pro Tag 1,07 g. Auf 10 g Glykokoll erfolgt keine Steigerung.

Tabelle III.

NH_3- u. Amino-N-Ausscheidung nach Ausschaltung der Leber.

Versuchstier Nr.	Datum	Futter	Harnmenge ccm	NH_3		Amino-N		Gesamt-N pro die g
				mg pro die	mg-%	mg pro die	mg-%	
2	22./23. VIII.	normal	600	198	33	58	10	
2	23./24. VIII.	„	500	170	34	182	36	0,41
2	24./25. VIII.	„	1200	504	42	33	3	
2	29./30. VIII.	„	1500	270	18	126	8	1,18
2	29./30. XI.	„	1800	230	18	226	12	
2	31.VIII./1.IX.	„	900	251	59	25	5	
2	1./2. IX.	„	1150	232	39	27	5	
2	6./7. IX.	„	1100	143	130	61	6	0,37
2	8./9. IX.	„	1200	1770	147	184	15	
2	9./10. IX.	„	1250	1385	110	87	7	
2	11./12. IX.	„	1050	1142	108	102	10	
2	12./13. IX.	„	1500	1650	112	105	7	
2	14./15. IX.	„	1200	1452	121	84	7	1,01
2	15./16. IX.	„	1200	1476	123	50	4	
2	18./19. IX.	„	1350	1698	125	75	5	
2	20./21. IX.	„	600	741	114	100	15	
2	30./31. VIII.	Glykokoll 10 g	A 600	261	43	235	39	0,80
			B 550	146	28	154	28	
2	10./11. IX.	„ 10 g	A 1050	984	93	249	23	
			B 350	447	127	9	3	
2	24./25. X.	„ 20 g	1650	123	7,5	1686	102	
2	17./18. IX.	Lävulose 40 g	A 1050	971	92,5	58	5	
			B 400	405	101	28	7	
2	7./8. IX.	Dextrose 40 g	A 700	890	127	0	0	
			B 350	397	116	5	1	
2	13./14. IX.	Stärke 50 g	A 450	437	97	63	14	
			B 700	714	102	49	7	
2	19./20. IX.	Maltose 40 g	A 950	943	99	53	5	
			B 450	443	98	63	14	

Bei den operierten Tieren ist die Ammoniakausscheidung mit Sicherheit vermehrt. Das operierte Tier Nr. 2 ergibt z. B. folgendes merkwürdige Verhalten: NH_3, in den ersten Tagen nach der Operation um 200 mg pro die schwankend, steigt vom 8./9. an auf 1770 mg und bleibt bis zum Tode auf dieser Höhe. Zufuhr von Glykokoll, Lävulose usw. zeigte keinen merklichen Einfluß auf die NH_3-Ausscheidung.

Der Aminostickstoff, vor der Operation im Durchschnitt ca. 170 mg betragend, weist nach der Operation beim gleichen Tier an den Normaltagen ebenfalls große Schwankungen auf, z. B. von ca. 30 mg auf 200 mg. Glykokoll scheint einen deutlicheren Einfluß ausgeübt zu haben, als beim Normaltier; eine Zufuhr von 10 g verursacht in den ersten 12 Stunden eine Amino-N-Ausscheidung von rund 240 mg, eine Zahl, die an keinem einzigen Normaltage erreicht wurde. Nach Zufuhr von 20 g Glykokoll steigt die Ausscheidung sogar auf 1770 mg. Die Leberausschaltung scheint also die Toleranz entschieden beeinflußt zu haben. Wir wollen uns aber dabei nicht unbedingt denjenigen Literaturangaben anschließen, die die vermehrte Ausscheidung der Aminosäuren im Harn als pathognomonisch für die Lebercirrhose ansehen; auch bei anderen Lebererkrankungen und auch bei Störungen allgemeiner Natur kommt sie vor. Falk und Hesky[1]) berichteten z. B. kürzlich über Vermehrung des Amino-N während der Gravidität.

Die Versuche von Pawlow, denen zufolge Hunde mit Eckscher Fistel kein Fleisch vertragen, haben sich später nicht im ganzen Umfange bestätigt: Zufuhr von Ammoniaksalzen und Glykokoll führten bei den operierten Tieren nicht zu Vergiftungserscheinungen[2]). Die Vergiftung der Pawlowschen Hunde dürfte daher auf weitere noch unbekannte Momente zurückzuführen sein.

Schlußsätze.

Unsere Ergebnisse lassen sich in folgendem zusammenfassen:

1. Die Leber spielt bei der Verarbeitung der Kohlehydrate eine bedeutende Rolle, jedoch werden große Mengen von Kohlehydraten vom Organismus assimiliert, auch wenn die Leber ausgeschaltet ist.

2. Der Organismus zeigt den verschiedenen Kohlehydraten gegenüber eine verschiedene Toleranz, besonders hinsichtlich der Lävulose[3]). Diese Verhältnisse werden durch die Leberausschaltung nur unwesentlich verändert.

---

[1]) Falk und Hesky, Zeitschr. f. klin. Med. 71, 261, 1910.

[2]) Rothberger und Winterberg, Zeitschr. f. Physiol. 18, 826, 1904.

[3]) Geprüft wurde das Verhalten gegenüber Lävulose, Dextrose, Maltose, Saccharose und Stärke.

3. Die verminderte Toleranz gewisser Leberkranker gegenüber der Lävulose ist höchstwahrscheinlich nicht auf den Verlust an funktionstüchtigem Leberparenchym, sondern auf Störungen allgemeiner Natur (Intoxikation, vermindertes Oxydationsvermögen der Organe, Fieber od. dgl.) zu beziehen.

Die klinisch-diagnostische Verwertbarkeit dieses Symptoms ist daher fraglich.

4. Mit der Ausschaltung der Leber ist eine deutliche Vermehrung der Ammoniakausscheidung verbunden.

5. Die Steigerung der Amino-N-Ausscheidung nach Glykokollzufuhr ist nach der Leberausschaltung ausgesprochener als vorher.

Zum Schlusse erübrigt nur noch, Herrn Prof. Dr. Egger, Direktor der Allgemeinen Poliklinik, für die Überlassung des Materiales und die Erlaubnis zur Benutzung des Laboratoriums bestens zu danken; ebenso Herrn Dr. Alfred Gigon für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Untersuchungen.

(Ein kurzer Auszug aus vorliegender Arbeit ist in der „Biochem. Zeitschrift" 34, 232, 1911 erschienen.)